Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. med. H. Schuermann

Katamnestische Untersuchungen bei männlichen Patienten mit Fertilitätsstörungen unter Berücksichtigung therapeutischer Ergebnisse.

Inaugural - Dissertation

verfasst und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität

Würzburg

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Georg Hupp
aus
Uffenheim

------oooo00oooo------

Würzburg 1955

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543521_0144

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. med. H. Schuermann

Katamnestische Untersuchungen bei männlichen Patienten mit Fertilitätsstörungen unter Berücksichtigung therapeutischer Ergebnisse.

Inaugural - Dissertation

verfasst und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität

Würzburg

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Georg Hupp

aus

Uffenheim

------oooo0oooo------

Würzburg 1955

Referent: Professor Dr. med. Hans S c h u e r m a n n

Tag der mündl. Prüfung:

12. Jan. 1955

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Inhaltsverzeichnis:

A. Die Bedeutung der Fertilitätsstörungen beim Manne.

B. Die Methoden der nichtmedikamentösen Behandlung.

1.) Die allgemeine Behandlung konstitutioneller Mangelerscheinungen.
2.) Die chirurgische Behandlung.
3.) Die künstliche Besamung.

C. Die medikamentöse Behandlung.

1.) Die Vitamintherapie.
2.) Die endokrine Therapie.

D. Eigene Untersuchungen und Ergebnisse.

E. Diskussion der Ergebnisse.

F. Zusammenfassung.

G. Literaturverzeichnis.

A. Die Bedeutung der Fertilitätsstörungen beim Manne.

Nach den in den statistischen Jahrbüchern wiedergegebenen Untersuchungsergebnissen sind 10 - 15 % aller Ehen kinderlos. Obgleich darunter auch die gewollt kinderlosen Ehen fallen, wird durch diese Zahlen die Wichtigkeit des Problems der Kinderlosigkeit nicht nur vom menschlich-sozialen sondern auch vom ärztlichen Standpunkt aus unterstrichen. Diese kinderlosen Ehen sind in ärztlicher Sicht nicht nur für den Gynäkologen sondern auch für den Andrologen von Bedeutung. Denn in den oben erwähnten Prozentzahlen sind neben der durch weibliche Infertilität bedingten Kinderlosigkeit auch diejenigen Ehen enthalten, die auf einer zwar weitverbreiteten, doch nicht immer genügend berücksichtigten Störung der männlichen Fertilität kinderlos bleiben. Hierbei muss hervorgehoben werden, dass der Begriff der Sterilität sich stets auf die eheliche Gemeinschaft bezieht, während der Begriff der Infertilität auf den einzelnen Ehepartner anzuwenden ist und beim Manne sowohl die Impotentia generandi als auch die Impotentia coeundi enthält.

In der vorliegenden Arbeit soll insbesondere auf die nicht zu allen Zeiten als Ursache der Kinderlosigkeit anerkannte Unfruchtbarkeit des Mannes und deren Behandlung eingegangen werden. Die Häufigkeit der männlichen Infertilität wird in der besonders während der letzten beiden Jahrzehnte stark angewachsenen Literatur sehr unterschiedlich beurteilt. C a r y , M e a k e r und M o e n c h heben hervor, dass die Sterilität einer Ehegemeinschaft ungefähr ebenso häufig durch den Mann wie durch die Frau verursacht sein kann. Nach S t i a s n y , J o e l , B e l o n o s c h k i n , M a c L e o d und H o t c h k i s s soll der Anteil des Mannes an der sterilen Ehe etwa 30 - 50 % betragen, während M a c C o l l u m mit 54 % und F a r r i s mit 66 % etwas höher liegende Zahlen angeben. Neueste amerikanische Untersuchungen bei sehr grossen Bevölkerungsteilen beziffern diesen Anteil des Mannes auf nicht höher als 30 %. Nach S c h u l t z e soll die Sterilität einer ehelichen Gemeinschaft in 50 % der Fälle durch den Mann und in den anderen 50 % durch die Frau verursacht sein, womit die Notwendigkeit der Untersuchungen von beiden Ehepartnern bei jeder Sterilität erneut unterstrichen wird.

Während nun wie bei so vielen anderen Krankheiten die Erkenntnisse in der Diagnostik der Fertilitätsstörungen sehr stark erweitert werden konnten, blieben die Ergebnisse der Therapieversuche weit hinter den in sie gesetzten Erwartungen zurück. Eine Verringerung dieser Diskrepanz zwischen diagnostischem Fortschritt und therapeutischem Versagen wird jedoch erst dann zu erhoffen sein, wenn es gelingt, das Wissen um die vielfältigen schädigenden Einflüsse auf die Keimdrüsen so zu erweitern, dass es möglich wird, die meist unbemerkt verlaufenden Hodenveränderungen therapeutisch schon dann anzugehen bzw. gar zu verhindern, bevor sie irreversibel geworden sind. Im Augenblick jedoch weist allein die Vielzahl der vorgeschlagenen Behandlungsmethoden neben der Vielfalt der angenommenen aetiologischen Faktoren darauf hin, dass das Problem der therapeutischen Beeinflussung von männlichen Fertilitätsstörungen offenbar noch weit davon entfernt ist, in seinen Grundzügen als gelöst betrachtet werden zu können.

B. Die Methoden der nichtmedikamentösen Behandlung.

Für die Therapie der männlichen Fertilitätsstörungen und der durch sie bedingten Sterilität stehen ausser der medikamentösen Behandlung folgende Möglichkeiten zur Verfügung:

1) die allgemeine unspezifische Behandlung,
2) die chirurgische Behandlung,
3) die künstliche Besamung.

Bevor jedoch auf diese verschiedenartigen Methoden der Therapieversuche näher eingegangen wird, ist hervorzuheben, dass die Behandlung der Sterilität - sei sie nun durch eine Fertilitätsstörung des Mannes oder durch eine solche der Frau bedingt - im allgemeinen sehr langwierig ist und im Hinblick auf den erwarteten Erfolg grosse Anforderungen an die Geduld des Arztes wie auch des Patienten stellt (S c h u l t z e). Kommt es dann im Laufe einer länger oder kürzer dauernden Behandlung oder nach deren Abschluss zu einer Schwangerschaft, so erhebt sich ausserdem die Frage, ob dieses Resultat allein auf die angewandte Therapie zurückgeführt werden darf, oder ob es nicht bei geduldigem Zuwarten auch ohnehin zu einer Schwangerschaft gekommen wäre.

In diesem Zusammenhang muss ganz besonders auf die Untersuchungen von Z o n d e k , B r o m b e r g und P o l i s h u k hingewiesen werden, nach denen eine der am häufigsten als Ursache einer Sterilität angenommenen Formen männlicher Fertilitätsminderung, nämlich die Oligospermie, in zwei Arten eingeteilt werden muss: Auf Grund von regelmässigen Spermauntersuchungen bei 30 Patienten, die auf der Basis einer ersten Untersuchung als verantwortlich für die Kinderlosigkeit ihrer Ehen angesehen wurden, unterscheiden die Autoren zwischen einer k o n s t a n t e n und einer p e r i o d i s c h e n Oligospermie. Die bei diesen wiederholten Untersuchungen ermittelten und für diese beiden Arten der Oligospermie charakteristischen Spermatozoenzahl sind in der folgenden Abbildung kurvenmässig wiedergegeben:

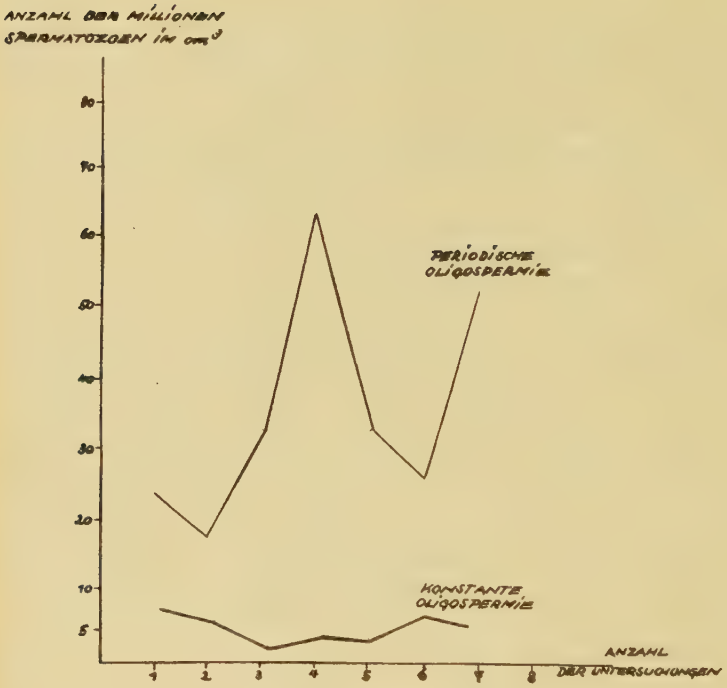


Abb. 1. Gegenüberstellung der periodischen und konstanten Oligospermie (nach Z o n d e k , B r o m b e r g und P o l i s h u k: Oligospermie: Americ. Journ. Clin. Pathol. 1948, Seite 11)

Wie aus der vorangehenden graphischen Darstellung hervorgeht, kommt es bei der periodischen Oligospermie zu abwechselnd hohen und niedrigen Spermatozoenzahlen, deren zeitweiliges Ansteigen n i c h t auf eine eventuell gleichzeitig erfolgende Therapie zurückzuführen ist. Diese an die Norm heranreichenden, höheren Spermatozoenzahlen können zum gegebenen Zeitpunkt der Anlass für eine Schwangerschaft sein, deren Eintreten dann irrtümlich als Erfolg einer

g l e i c h z e i t i g angewandten Therapie gewertet wird.

1) Die allgemeine unspezifische Behandlung.

Die Spermiogenese ist wie kein anderes Organgeschehen schon leichtesten Einflüssen unterworfen, und es ist daher nicht überraschend, wenn z.B. durch Hungerzustände eine vollkommene, doch auch meist wieder reparable Sistierung der Spermiogenese hervorgerufen werden kann. O b e r n d o r f e r hat aus diesem Grunde die Testes als die empfindlichsten Organe bezeichnet. Bei starker Adipositas dagegen muss in jedem Falle durch eine eingehende Untersuchung geklärt werden, ob diese Veränderung nicht mit einer endokrinen Dysregulation einhergeht, die als Ursache einer dabei vorhandenen Störung der Spermiogenese anzusehen wäre. In welchem Masse Alkohol- und Nikotinabusus eine vorher normale Spermiogenese beeinträchtigen können, d.h. ob sie zu wirklichen Infertilitätserscheinungen zu führen vermögen, ist nicht sicher zu entscheiden, da nur Vergleichsuntersuchungen bei fertilen Männern unter gleichen Bedingungen eine exakte Antwort geben könnten.

Die bei einer Beeinträchtigung der Spermiogenese ohne Zweifel sehr wichtige Änderung der Lebensweise besteht in einer sehr gründlichen Erholung, einer Ausgleichsbeschäftigung gegenüber der beruflichen Tätigkeit (z.B. Bewegung an der frischen Luft bei einer vorwiegend sitzenden Arbeitsweise) und einer Vermeidung jeglicher sexueller Exzesse. Bei Vorliegen einer abnormen, vor allem unterentwickelten Konstitution tritt neben die Änderung der Lebensweise die physikalische Behandlung in Form von Bädern, Massagen und anderen physiotherapeutischen Massnahmen.

S i m m o n s empfielt folgende Richtlinien für die allgemeine unspezifische Behandlung:

1. Umstellung des Tagesablaufs: Regelmässiger Schlaf, regelmässig durchgeführter Sport, Abstinenz im Rauchen, Alkohol- und Koffeingenuss und Vermeidung sexueller Exzesse.
2. Zuträgliche Kost mit hochwertigem Eiweissgehalt und hohem Vitamingehalt unter Vermeidung von zu grossen Fettzufuhren.
3. Regulärer Sport und körperliche Bewegung, die aus mindestens 30 Minuten dauernden Spaziergängen - unabhängig von Regen oder Sonnenschein - bestehen soll.

4. Angemessene Ferien mit absolutem Freisein von jeglicher Verantwortlichkeit in beruflicher und geschäftlicher Hinsicht, sowie von übermässigen gesellschaftlichen Verpflichtungen.
5. Die Berichtigung der lokalen "Wärmeumgebung" durch entsprechende Kleidung (Cave Suspensorium!) und Vermeidung von zu grosser Bettwärme, zu warmen Kleidungsstücken und ungünstigen Berufsgegebenheiten (Heizer u.a.).

Die Fülle des Untersuchungsmaterials auf dem so eingehend durchforschten Gebiete der psychogen bedingten Fertilitätsstörungen lässt im Hinblick auf die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit nicht zu, die weitreichende Bedeutung der psychischen Faktoren ausführlich zu behandeln, doch sollte jeder Untersucher der Fertilitätsstörungen diese Faktoren in Betracht ziehen, ohne allerdings beim Fehlen jeglicher organischer Veränderungen die Bedeutung dieser Faktoren zu überschätzen.

2) Die chirurgische Behandlung.

Die Behandlung männlicher Fertilitätsstörungen durch operative Eingriffe kommt nur bei Aspermien in Frage, bei denen durch vorherige Hodenbiopsien eine normale Spermiogenese festgestellt wurde und Verschlüsse der oberen Anteile des Nebenhodens - z.B. durch Entzündungen oder traumatische Schäden nicht vorliegen. O'C o n o r teilt die Indikationen für einen operativen Eingriff folgendermassen ein:

1. Bei inkompletten oder fehlerhaften Entwicklungen der samenabführenden Wege.
2. Bei nachinfektiösen Verschlüssen im Nebenhoden oder in den Gefässen und bei Verengerungen des Lumens der ausführenden Gänge.
3. Bei versehentlicher oder zweckbedingter Durchtrennung der die Testes versorgenden Gefässe.

Für alle chirurgischen Eingriffe, die also lediglich bei Missbildungen, bei zufälligen oder notwendigen chirurgischen Traumen und bei entzündungsbedingten Veränderungen angewendet werden können, ist das Unterlassen einer vorherigen Hodenbiopsie als ein Kunstfehler zu betrachten. Weiterhin ist für jeden operativen Eingriff die Lokalisation des Verschlusses ausschlaggebend, da nach allgemeiner Auffassung diejenigen Spermatozoen, die sich ohne vorausgegangene Passage des Nebenhodenkopfes und des Mittelstückes im

Ejakulat befinden, als befruchtungsunfähig anzusehen sind.

Die Methodik der verschiedenen Operationen ist in den Arbeiten von S t a e h l e r und O ' C o n o r beschrieben. In vereinzelten Literaturangaben wird bei Wiedervereinigung nach Vasektomie in bis zu 63 % der Fälle über erfolgreiche Resultate berichtet, bei vasoepididymalen Anastomosen jedoch nur in 8 - 10 % (H o t c h k i s s, H a g n e r, B e r n a r t, S c h m i d t, L e s p i n a s s e, B o y d). O ' C o n o r berichtet über 61 Patienten, bei denen eine Nebenhoden-Vas deferens-Anastomose vorgenommen wurde, und die nur bei 14 Patienten einen Spermatozoen-Nachweis im Ejakulat ermöglichte. Von diesen 14 Patienten kam es nur bei 5 zur Geburt von lebenden Kindern, d.h. dass nur in 8 % der operativ behandelten Patienten nachweislich eine Fertilität erreicht wurde. Bei bilateralem Verschluss oder Fehlen der Epididymis sind die chirurgischen Aussichten natürlich gleich Null zu setzen, und bei 4 Patienten wurde nach operativem Eingriff auch erwartungsgemäss kein Erfolg erzielt. Nach 7 unachtsamen Unterbindungen durch bilaterale chirurgische Ligatur der samenabführenden Wege gelang in 3 Fällen durch operativen Eingriff eine komplette Anastomose mit nachfolgender normaler Spermienzahl und -motilität. Von diesen 3 Patienten wurde in einem Fall über eine normale Geburt berichtet. H a g n e r berichtet in diesem Zusammenhang über wesentlich höhere Erfolgsziffern. S t a e h l e r dagegen betrachtet die Erfolgsaussichten bei den Nebenhodenkopf-Samenleiter-Anastomosen sehr zurückhaltend. Er konnte nach 6 Operationen nur in zwei Fällen Spermien im Ejakulat nachweisen. Nach D a v i d s o n beträgt die Erfolgsrate der Operationen mit Vaso-Epididymostomie nur 10 - 30 %.

Zusammenfassend ist zu der operativen Behandlung zu sagen, dass End-zu-End-Anastomosen im Ductus deferens und Ductus deferens-Nebenhodenschwanz erfolgversprechend sind. Alle anderen Operationen jedoch, wie Ductus deferens - Nebenhodenkopf oder gar Ductus deferens - Hoden praktisch immer erfolglos sein werden.

3.)Die künstliche Besamung.

L a n e - R o b e r t s , S h a r m a n , W a l k e r , W i e s n e r und B a r t o n weisen in dem von ihnen herausgegebenen Buch über die Sterilität und die Fertilität darauf hin, dass die

künstliche Besamung nicht im Sinne einer Behandlung der weiblichen Infertilität, sondern vielmehr als ärztliche Hilfeleistung bei einer Sterilität infolge männlicher Fertilitätsstörungen aufzufassen sei. Seit der ersten Veröffentlichung durch H o m e im Jahre 1799 über den Versuch H u n t e r s , eine künstliche Insemination zu erreichen, wurde immer wieder das Problem der künstlichen Besamung sowohl im Hinblick auf die technische Durchführbarkeit als auch im Hinblick auf die Indikationsstellung diskutiert (E n g e l m a n n , H o t c h k i s s , S e g u y und V i m e u x , B r e w e r , M u l l e r u.a.). Besondere Berücksichtigung fand dabei die Indikation zur künstlichen Insemination infolge männlicher Fertilitätsstörungen, die vor allem bei Oligozoospermie von verschiedenen Autoren (G u t t m a c h e r , B a r t o n , W i e s n e r u.a.) empfohlen wurde, da durch die künstliche Insemination das Sperma direkt in das spermafreundliche Milieu des Cervicalkanals oder des Uterus gebracht werden kann. Ausserdem ergibt sich hierbei die Möglichkeit, den Vorschlägen von H a n s o n und R o c k zu folgen, die eine Anreicherung der Spermatozoen durch Auswaschung mit L o c k e ' scher Lösung empfahlen.

Diesen Versuchen, mit einem qualitativ nicht vollwertigen Sperma durch Anwendung der künstlichen Insemination dennoch eine Schwangerschaft zu erreichen, stehen die Bemühungen gegenüber, durch künstliche Insemination mit dem Sperma von Fremdspendern eine Schwangerschaft herbeizuführen. Durch fortlaufende Verbesserungen der Technik wurden hohe Erfolgsziffern erzielt, die zwischen 60 % und 80 % schwankten. Während etwa noch vor 10 Jahren bei heterologer Insemination im Durchschnitt bis zu 12 Inseminationen notwendig waren, wurden in den letzten Jahren bei 1 - 6 Inseminationen nach K l e e g m a n n bis zu 90,2 % Erfolge erzielt, und zwar in 33 % mit einer einmaligen Insemination und in 57,2 % mit 2 - 3 Inseminationen. S h i e l d s berichtet über Erfolge in 76 % der Fälle von heterologer Insemination, und zwar in 31 % beim ersten Versuch und in 72 % nach den ersten 3 Versuchen.

Im Gegensatz zu diesen hohen Erfolgsziffern bei Fremdspendern stehen die Angaben derjenigen Autoren, die über Erfolge bei der Insemination mit dem Sperma des Ehemannes berichten, doch ist die Auswahl und damit die Aetiologie der einzelnen Fälle der Inferti-

lität sehr verschieden, so dass allein schon dadurch die unterschiedlichen Ergebnisse bedingt sind. Den höchsten Prozentsatz gibt W h i t e l a w mit 44 % (14 von 32) an, wobei diese günstigen Ergebnisse angeblich allein durch den von ihm angegebenen Kappenverschluss der Cervix erreicht worden sein sollen. H a m i l t o n und R o c k konnten ihre Ergebnisse von 7,6 % auf 21,4 % mit Hilfe einer Anreicherung der Spermatozoen durch auswaschen in L o c k e scher Lösung verbessern. P a y n e und S t e e l s berichten über 19 % Erfolge bei homologer Insemination, wobei von ihnen die "Split-Specimen-Insemination" angewandt wurde. Bei dieser Methode wird nur das erste Drittel des Ejakulats zur Insemination verwandt, da 75 % aller gut befruchtungsfähigen Spermatozoen in diesem ersten Drittel eines Ejakulats vorhanden sind. Inwieweit bei Fertilitätsstörungen die homologe Insemination dem natürlichen Geschlechtsakt überlegen ist, lässt sich nur sehr schwer beurteilen, da hier bei entsprechender Geduld - jenem entscheidendsten Faktor bei allen Problemen der Infertilität - auch eine normale Befruchtung hätte zustande kommen können. Doch können gef. auch in wenigen Fällen nach diesem Eingriff psychologische Faktoren eine Rolle spielen, wie sie uns aus Ehen bekannt sind, die jahrelang kinderlos waren und erst nach Adoptierung eines Kindes zu eigenen Kindern führten.

C. Die medikamentöse Behandlung.

Die stürmische Entwicklung auf dem Gebiete der Pharmakologie in den letzten Jahrzehnten hat auch im Bereich der männlichen Fertilitätsstörungen eine fast unübersehbare Zahl von medikamentösen Therapievorschlägen hervorgebracht. Sie alle zielen darauf ab, die Produktion eines befruchtungsfähigen Spermas zu gewährleisten, doch ist die Voraussetzung für eine optimale Therapie in jedem Falle und ganz besonders hier die exakte Diagnose. Sie allein gewährt nach genauer Voruntersuchung und bei steter Kontrolle die notwendige individuelle Behandlung, die nicht nur zu einem Erfolge führen, sondern auch die besonders hier bestehende grosse Gefahr einer tiefgreifenden endokrinologischen Schädigung gerade durch die Anwendung der zur Verfügung stehenden Medikamente verhindern kann.

Die vielfältigen Formen der medikamentösen Behandlung lassen sich in zwei grosse Gruppen einteilen, nämlich in die therapeutische Anwendung

1. von Vitaminen und
2. von Hormonen,

deren Grundzüge in den folgenden beiden Abschnitten besprochen werden.

1. Die Vitamin-Therapie.

Unter den Vitaminen spielen lediglich das Vitamin A, das Vitamin B (Vitamin-B-Komplex) und das Vitamin E für die Therapie der Fertilitätsstörungen eine bedeutsame Rolle, wenn auch von mehreren Autoren ein regulatorischer Einfluss des Vitamin C auf den Stoffwechsel der Spermatozoen angenommen wird. So weisen N e s p e r und E v z e n auf den relativ hohen Vitamin-C-Gehalt des Ejakulats gegenüber Blut und Liquor hin, und auch G i r o n d und L e b l o n d stellten experimentell fest, dass sich das Vitamin C im Hoden lokalisiert. L a r d y und P h i l i p p s konnten sogar einen höheren Vitamin-C-Gehalt des Ejakulats fertiler Bullen gegenüber afertilen feststellen.

Ein Mangel an Vitamin A soll nach E v a n s zur Sterilität von Ratten führen, und zwar infolge einer Degeneration der Samen -

epithelien. Z a h l e r weist darauf hin, dass unter d r Einwirkung einer Vitamin-A-freien Ernährung bei Ratten noch vor Schädigung der Hypophyse eine primäre Atrophie des Keimepithels auftreten soll, die durch das Aufhören der Neubildung von Spermatogonien aus den unentwickelten Hodenzellen gekennzeichnet ist. H o t c h k i s s berichtet, dass ein Mangel an Vitamin A eine Verminderung der Spermiogenese verursacht und dass bei weniger ausgeprägtem Mangel an Vitamin A zwar Spermatogonien und Spermatocyten, jedoch keine Spermatozoen vorhanden sind, während bei schwereren Mangelerscheinungen nur noch interstitielle Zellen zu finden wären. M c C u l l a g h hebt die Keratinisation der epithelialen Membranen als Folgeerscheinung eines Vitamin-A-Mangels hervor und weist auf die daraus sich ergebende grössere Gefahr einer durch Infektionen verursachten Verlegung der Ausführungsgänge hin.

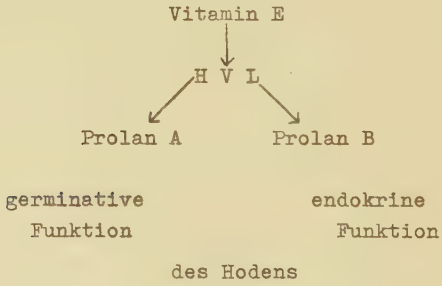
Nach T s c h u m i spielen in der Therapie der männlichen Fertilitätsstörungen von den Vitaminen das Axerophtol, die Ascorbinsäure und das Tocopherol eine Rolle. Hierzu berichtet T s c h u m i über die Behandlung von 28 Fällen mit Fertilitätsstörungen, von denen 19 Fälle allein mit Arovit oder in Kombination mit geringen Perandrendosen behandelt wurden. In 7 Fällen trat eine Schwangerschaft ein, und in 13 Fällen wurde der Spermabefund gebessert. Die Dosierung betrug 1 - 2 mal 50 000 E täglich über mindestens 3 Monate. H o r n und M a d d o c k dagegen weisen darauf hin, dass bei 12 Patienten mit Oligospermie, die von ihnen mit einer Dosierung von 100 000 E Vitamin A täglich für die Dauer von 12 Wochen behandelt wurden, keine Besserung der Spermatogenese festzustellen war.

Über die Verabreichung des Vitamin-B-Komplexes zusammen mit lipotropen Aminosäuren, Methionin und Cholin berichten B i s k i n d, G l a s s und H e r t z . Dabei soll nach den Angaben der Verfasser eine Verbesserung der Motilität der Spermatozoen beobachtet worden sein, während H o t c h k i s s bei Vitamin B Applikation eine Beeinflussung sowohl des Hodenepithels als auch der Motilitat der Spermatozoen nicht beobachten konnte.

Nach E v a n s , C o r m a n , C l a y t o n , M a s o n u.a. ist für die Erhaltung der männlichen Fertilität neben einer ge-

nügenden Vitamin-A-Zufuhr ebenso eine ausreichende Versorgung mit Vitamin E notwendig, und H o t c h k i s s weist auf die irreparablen Schäden des Keimepithels bei einem anhaltenden Vitamin-E-Mangel hin. Dieser Mangel an Vitamin E soll ausserdem nach H o t c h k i s s zu ähnlichen Veränderungen der Hypophyse führen, wie sie durch eine Kastration hervorgerufen werden, während umgekehrt die übrigen Symptome des Vitamin-E-Mangels denen gleichen, die bei Ausfall des Hypophysenvorderlappens auftreten und die von S c o p i n a r o bei Versuchen an Ratten beobachtet und beschrieben wurden.

Nach den Untersuchungsergebnissen von H e i n s e n wirkt Vitamin E anregend auf die Hypophyse. Es kommt zu einer vermehrten Ausschüttung von gonadotropen Hormonen, die ein Ansteigen des Hodenhormons bewirken, wie aus der folgenden schematischen Darstellung (nach H e i n s e n) zu ersehen ist:



Übersteigt jedoch der Hormonspiegel eine gewisse Höhe, so kommt es nach der primären Anregung zu einer sekundären Bremswirkung auf den Hypophysenvorderlappen, wie es von W e s t e r s c h u l t e bewiesen werden konnte, der von der "Zweiphasenwirkung" spricht. Für die praktische Anwendung des Vitamin E zur Therapie von Fertilitätsstörungen spielen also Dauer und Dosierung der Verabfolgung eine wichtige Rolle (S i e b e c k e).
Wegen seiner stimulierenden Wirkung auf den Hypophysenvorderlappen wird das Vitamin E von N i k o l o w s k i zur Einleitung einer Hormonbehandlung empfohlen, wobei ein "hormonsparender" Effekt des Vitamin E zu beobachten sein soll. Ferner nimmt N i -

k o l o w s k i auf Grund der Ergebnisse der von ihm im Anschluss an eine Hormonbehandlung durchgeführten bzw. in diese eingeschobenen Tokopherol-Kuren an, dass die vielfach nach Beendigung einer hormonalen Substitutionstherapie wieder nachlassende Spermiogenese durch weitere Vitamin-E-Gaben auf der therapeutisch erreichten Höhe gehalten werden kann. Er hebt jedoch hervor, dass das Vitamin E in der praktischen Durchführung von Sterilitätsbehandlungen keinesfalls an die Stelle des männlichen Keimdrüsenhormons treten könne, und er weist darauf hin, dass nur dann günstige Ergebnisse zu erwarten sind, wenn um so vorsichtiger dosiert wird, je hochgradiger auf Grund von Anamnese, klinischem und mikroskopischem Befund die Schädigung der Potentia generandi bzw. des Keimepithels anzusehen ist.

2. Die endokrine Therapie.

Vor der Einführung der Hypophysen- und hypophysenähnlichen Hormone in die Therapie der männlichen Infertilität standen dem Endokrinologen zunächst nur die Schilddrüsenextrakte zur Verfügung. Zwar waren die Zusammenhänge zwischen Hypophysen- und Hodenfunktion in ihren Grundzügen schon bekannt, doch führten die geringe Wirksamkeit der zunächst zur Verfügung stehenden Vorderlappenhormone und das nicht vollständige Wissen um die komplexen Zusammenhänge zwischen den einzelnen endokrinen Organen zu wenig ermutigenden Ergebnissen bei den vielfach bedenkenlos unternommenen Versuchen einer therapeutischen Anwendung.

Trotz der in der Folgezeit vertieften Kenntnisse der physiologischen Vorgänge und trotz der gesteigerten Wirksamkeit der später entwickelten Hormonpräparate sind auf dem Gebiete der endokrinen Therapie noch sehr viele Fragen offen geblieben. Dies ist einerseits dadurch bedingt, dass die meisten Ergebnisse in der Endokrinologie durch Tierversuche gewonnen werden müssen, die sich nicht ohne weiteres auf den menschlichen Organismus übertragen lassen. Andererseits stehen für die einzelnen Arten der Infertilität nur wenig Literaturbeiträge über die jeweiligen Ergebnisse der verschiedenen Massnahmen hormonaler Therapie zur Verfügung, da die Mehrzahl der Autoren nicht geneigt zu sein

scheint, auch negative Resultate zu veröffentlichen, oder aber gleichzeitig mehrere Medikamente appliziert wurden, so dass sich kein genaues Bild über die Wirksamkeit des jeweiligen Medikaments ergibt.
Die Anwendung jeder endokrinen Therapie bei männlichen Fertilitätsstörungen setzt in jedem Falle eine durch exakte Diagnostik ermittelte Indikationsstellung voraus. Denn die Infertilitätserscheinungen des Mannes können zwar durch endokrine Funktionsstörungen bedingt sein, doch können ebenso auch andere Gründe vorliegen, so dass der so oft verordnete ungehemmte Gebrauch von Hormonen in vielen Fällen mehr Schaden als Nutzen stiften wird. C h a r n y weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass nur in 20 % der von ihm beobachteten männlichen Fertilitätsstörungen eine absolute Indikation zur endokrinen Behandlung vorlag.

Die endokrine Therapie verwendet auf Grund unserer bisherigen Erkenntnisse vorwiegend die folgenden drei Hormon-Gruppen:

1. Die Schilddrüsen-Extrakte,
2. die Keimdrüsen-Extrakte und
3. die gonadotropen Extrakte.

Die Anschauungen über die Wirkungen der Hormonpräparate und die Beziehungen von Hypophyse und Keimdrüsen sind jedoch noch nicht einheitlich.

Nach H o h l w e g bestehen zwischen Hypophysenvorderlappen und Keimdrüsen quantitative hormonale Beziehungen, und zwar derart, dass bestimmte Mengen an Vorderlappenhormonen wiederum bestimmte Mengen von Keimdrüsenhormonen in den Keimdrüsen entstehen lassen. Durch direkte oder indirekte Rückwirkung der gebildeten Keimdrüsenhormone auf den Vorderlappen wird von diesem dann nur eine begrenzte Menge an gonadotropen Hormonen produziert, d.h. die gonadotrope Funktion des Hypophysenvorderlappens wird durch die hemmende Rückwirkung der Keimdrüsenhormone in physiologischen Grenzen gehalten und verhindert so bei normalen Funktionen ein Überschiessen der Hormonproduktion. Nach H o h l w e g und J u n k m a n n sollen die Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Keimdrüsen durch ein übergeordnetes Sexualzentrum geregelt werden, da J u n k m a n n ausserhalb dieser endokrinen Organe ein nervöses Zentrum nachgewiesen haben will.

Die komplexen Beziehungen zwischen den einzelnen endokrinen Organen können wohl am besten durch das folgende modifizierte Schema nach H e l l e r und N e l s o n veranschaulicht werden:

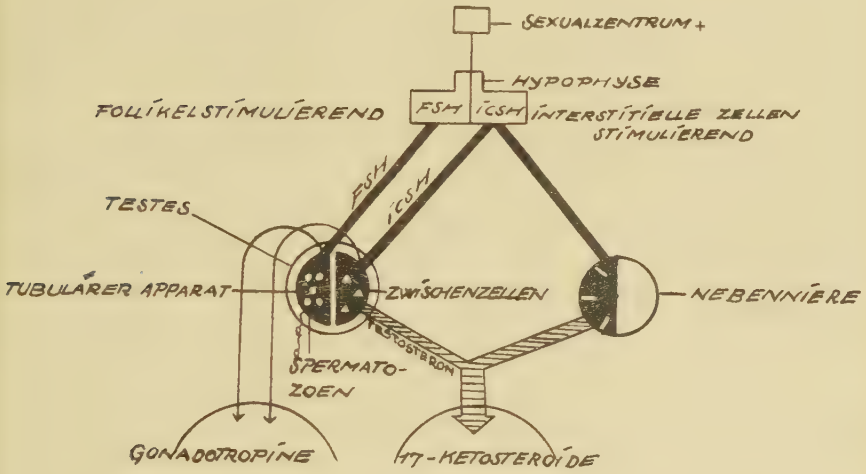


Abb. 2: Modifiziertes Schema der endokrinen Vorgänge nach N e l s o n und H e l l e r.

\+ Der Begriff des Sexual- oder Geschlechtszentrums wurde 1942 von B u s t a m a n t e , S p a t z und W e i s s c h e d e l in die Literatur eingeführt.

Die männliche Keimdrüse mit ihren beiden wesentlichen Funktionen, nämlich der Spermiogenese als Funktion des tubulären Apparates und der Testosteronbildung als Funktion der sogenannten Zwischen- oder Leydigzellen, unterliegt der Stimulierung durch die übergeordneten Vorderlappenhormone, deren Bildung wiederum durch den Hypothalamus beeinflusst werden soll. Von den zwei heute bekannten Gonadotropinen, dem follikelstimulierenden (FSH) und dem die interstitiellen Zellen stimulierenden Hormon (ICSH), beeinflusst das erstgenannte den tubulären Apparat und damit die Spermiogenese, während das zweite die Bildung und Funktion der Leydigzellen fördert. Dazu kommen die androgenen Substanzen der Nebenniere, die dem Testosteron in Wirkung und Aufbau nahe verwandt sind.

Aus diesem Zusammenhang ergibt sich, wie J o r e s hervorhebt, dass für die Pathologie der männlichen Keimdrüsen sowohl primäre Störun-

gen des spermien- und hormonbildenden Zellapparates als auch sekundäre Störungen durch mangelnde oder völlig fehlende Produktion des FSH, des ICSH oder auch beider zusammen möglich sind.

Der Hoden bedarf also zur Entwicklung seiner beiden Funktionen der hypophysären Gonadotropine, deren Ausfall den Hoden auf einer infantilen Stufe stehen bleiben lässt. Störungen der Leydigschen Zellen haben Rückwirkungen auf die Spermiogenese, da das von ihnen gebildete Hormon den tubulären Apparat fördert. Störungen des tubulären Apparats dagegen haben keinen unmittelbaren Einfluss auf die Hormonproduktion. Die physiologische Bedeutung der androgenen Substanzen der Nebennierenrinde schliesslich ist noch nicht endgültig geklärt: Wir kennen zwar den Zustand der Pubertas praecox bei einer Überproduktion androgener Substanzen infolge Hyperplasie oder Tumoren der Nebennierenrinde, doch sind Störungen der männlichen Keimdrüsenfunktion als Folge einer geringen Bildung androgenen Nebennierenrindenhormons nicht bekannt.

Bei den Störungen der Keimdrüsentätigkeit müssen wir nach J o r e s die organisch bedingten und die psychisch bedingten unterscheiden. Die organisch bedingten Störungen werden wiederum in die hyper- und die hypogonadotropen Dysfunktionen eingeteilt. Da zwischen Keimdrüse und Hypophyse ein Antagonismus vorliegt, der darin besteht, dass das Testosteron die Gonadotropinbildung zurückdrängt und umgekehrt, ist bei den hypergonadotropen Dysfunktionen die primäre Störung in den Keimdrüsen gelegen. Sie ist entweder durch eine primäre tubuläre Affektion oder durch eine Schädigung der Zwischenzellen bedingt, doch können beide auch miteinander kombiniert sein. Ist dagegen als primäre Ursache der Keimdrüsenstörung eine Unterfunktion der Hypophyse anzusehen, so ist die Gonadotropinbildung vermindert. In beiden Fällen kommt es jedoch zu einer Verminderung der Keto-C-17-Ausscheidung, deren Bestimmung neben anderen Untersuchungen zu diagnostischen Zwecken herangezogen werden kann.

Da jede hormonale Therapie einen sehr verantwortlichen Eingriff in die körperlichen Funktionen des Patienten darstellt, sollte die Indikation ausschliesslich von Spezialisten nach mehrmaligen Spermatogrammen, vor allem nach eingehender Aufnahme der Anamnese , nach gründlicher klinischer Untersuchung, nach Be-

rücksichtigung des Hormonhaushalts durch die zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden und ggf. erst nach vorheriger Hodenbiopsie gestellt werden. Denn gerade auf dem Gebiete der Endokrinologie lässt allein die exakte Diagnose unter Heranziehung der zuvor genannten Untersuchungsmethoden eine Beurteilung der zur Verfügung stehenden Möglichkeiten für eine erfolgversprechende therapeutische Beeinflussung vorhandener Keimdrüsenschädigungen zu.

Die S c h i l d d r ü s e n - E x t r a k t e wurden in den letzten Jahren sowohl bei männlicher als auch bei weiblicher Infertilität überaus häufig verordnet, obgleich die Indikation für dieses Mittel nur in denjenigen Fällen gegeben ist,wo in Verbindung mit erniedrigten Grundumsatzwerten eine Unterfunktion der Schilddrüse vorliegt. C h a r n y weist auf die Hemmung der Spermiogenese durch Hypo- und Hyperthyreoidismus hin und empfiehlt eine entsprechende Behandlung entweder durch Verabreichung von Schilddrüsenextrakten oder durch Thyreoidektomie, da die Dysfunktion der Keimdrüsen dadurch beseitigt werden kann, sofern sie nicht schon mehrere Jahre bestanden hat. Der Autor hebt hervor, dass die individuelle Verabreichung von Schilddrüsenextrakten von allen Formen der endokrinen Therapie am ehesten zufriedenstellende Resultate hervorzurufen vermag. Auch S i m m o n s , der vor der Anwendung von Hypophysen- und Keimdrüsenhormonen warnt,hält eine sogar grosse Dosis von Schilddrüsenextrakten, die über mehrere Monate hin verabreicht wird, für erfolgversprechend.

Nach der Ansicht von T y l e r dagegen ist um den Wert des Thyreoid-Hormons im Sterilitätsproblem ein "Mythos" entwickelt worden, obgleich hier wie bei jeder hormonellen Beeinflussung der Infertilität eine besonders scharfe Kritik geübt werden sollte. Wie von T y l e r hervorgehoben wird , gelangt man um so häufiger zu der Überzeugung, dass ein grosser Teil der Erfolge, die als solche gewertet werden, ein reines Zusammentreffen von Spontangraviditäten und gleichzeitiger Behandlung sind, je mehr infertile Patienten man genau beobachtet.

T y l e r behandelte 144 subfertile Männer, von denen nur 28 eine Hypofunktion der Thyreoidea aufwiesen, mit Schilddrüsenextrakten. Von diesen zeigte sich nur bei 9 (32,1 %) eine Bes-

serung der Spermiogenese. Weiterhin war bei den Nichthypothyreoiden, die jedoch einen erniedrigten Grundumsatz zeigten, nur bei 4 von 49 (8,2%) ein Erfolg nachweisbar. Bei Patienten mit normalem Grundumsatz liess diese Therapie nur 3 von 67 (4,4%) ein gutes Resultat erkennen, wobei der letzten Gruppe eine tägliche Dosis von 0,03 - 0,06 g Schilddrüsenextrakt bis zu einer Dauer von 6 Wochen verabreicht wurde.

Bei dieser Therapie ist zu beachten, dass nach Absetzen der Medikation für einige Wochen eine Periode des Hypothyreoidismus einsetzen kann, bis die Schilddrüse dann wieder zur normalen Funktion zurückkehrt, und dass nach Thyreoidextrakten ebenso wie nach Testosteron zunächst ein Absinken mit einem eventuellen späteren Wiederansteigen der Spermienzahl im Ejakulat zu beobachten ist. T ý l e r kommt daher zu einer sehr zurückhaltenden Beurteilung dieser Therapie und rechnet die "Erfolge" in erster Linie zu den Fällen, in denen - wie es von Z o n d e k und Mitarbeitern dargestellt wurde - eine periodische und nicht konstante Oligospermie vorlag.

In jedem Fall muss die Therapie mit Schilddrüsen-Extrakten als ebenso different wie jede andere endokrine Therapie angesehen werden, da das Gleichgewicht der so verschiedenartigen Wirkungen des Schilddrüsenhormons gestört wird und zusätzlich die regulatorische Wirkung des thyreotropen Hormons des Hypophysenvorderlappens ausfällt, wodurch die sehr fein reagierende Balance dieser beiden Drüsen unterbrochen wird.

Die hemmende Rückwirkung des m ä n n l i c h e n K e i m d r ü s e n h o r m o n s auf die Sekretion des Hypophysenvorderlappens (HVL) erfolgt - wie schon zuvor erwähnt - nicht direkt, sondern sie geht über ein Sexualzentrum, welches auf Grund des Keimdrüsenhormonspiegels im Blut die gonadotrope Funktion des HVL steuert (H o h l w e g und J u n k m a n n). Entgegen der Ansicht von M o o r e , T y l e r , M o e n c h und C h a r n y hat das männliche Hormon jedoch einen direkten fördernden Einfluss auf das Keimepithel des Hodens (H o h l w e g und Z a h l e r), doch hängt diese oder die entgegengesetzte Wirkung des männlichen Keimdrüsenhormons allein von der Höhe der angewandten Dosis ab, deren unterschiedliche Ein-

flussnahme schon von G r e e n e und B u r r i l beobachtet wurde.

Implantiert man Testosteron in einen Hoden, dann erfährt das Keimepithel des implantierten Hodens stets eine direkte, fördernde Wirkung, während sich der nichtimplantierte Hoden wie nach einer intramuskulären Implantation verhält. Kleinere Testosteron-Dosen, die den implantierten Hoden gerade noch fördernd beeinflussen, sollen bei entsprechender Anwendungsdauer zur Atrophie des nichtimplantierten Hodens führen, während sehr hohe Hormonmengen auch bei nichtimplantierten Hoden eine Vergrösserung gegenüber unbehandelter Kontrollen herbeizuführen vermögen. Die Vergrösserung des nichtimplantierten Hodens erreicht jedoch niemals das Ausmass des implantierten. H o h l w e g erklärt diese Ergebnisse mit der direkten Förderwirkung des Testosterons auf das Keimepithel und mit der hemmenden Rückwirkung auf die gonadotrope Funktion des HVL. Der HVL. bzw. das Sexualzentrum reagieren auf Androgenkonzentrationen im Blut, die weit geringer sind als die für das Wachstum des Keimepithels notwendigen Androgenkonzentrationen im Hoden. Implantiert man also Androgen ausserhalb des Hodens, dann wird zwar durch die Hormonkonzentration im Blut eine Hemmung des HVL. herbeigeführt, doch im Hoden selbst wird nicht die für ein Wachstum des Keimepithels erforderliche Konzentration erreicht. Wird die gleiche Menge Testosteron dagegen in den Hoden implantiert, dann erfährt das Keimepithel eine fördernde Beeinflussung, während das ins Blut übergehende Hormon den HVL hemmt und dadurch zu einer Atrophie des nichtimplantierten Hodens führt. Bei diesem hormonalen Wechsel spielt also das Konzentrationsgefälle Hoden-Blutbahn-Hypophyse eine wichtige Rolle.

T y l e r sah bei geringen Dosen von Testoviron (2 mal wöchentlich 10 mg i.m. oder täglich 5 mg perlingual) eine Besserung der qualitativen Spermienbewegung. C h a r n y und M o e n c h dagegen halten di Testosteronapplikation sowohl zur Besserung des Spermabildes als auch zur Anregung einer Spermiogenese für wertlos, während T s c h u m i kleine Dosen von Testosteron (2 mal in der Woche 10 mg i.m.) bei Oligospermie zur Besserung der Spermiogenese und des Spermabildes für indiziert hält, da das Testosteron in dieser niedrigen Dosierung, die jedoch monatelang durchgeführt werden muss, sehr

günstig auf Motilitätsstörungen wirken soll. Im Sinne der von M i e s c h e r und G a s c h e hervorgehobenen lingualen Applikation von männlichen Sexualhormonen empfiehlt T s c h u m i die Applikation des Testosterons auch in Form von einer Linguette a 5 mg jeden 2.oder 3. Tag.Ferner berichtet H a g e d o r n über eine Vereinfachung der Dosierung von Testosteron , bei der statt 2 mal 25 mg Testoviron pro Woche anfangs in 6-wöchigen und später in 4 - 5 wöchigen Abständen 25o mg Testoviron-Depot i.m. verabreicht wird.

Zur Problematik der Testosteron-Implantation in den Hoden sei auf die Arbeiten von H o h l w e g , S c h u e r m a n n , S w y e r , S e i t z und Z a h l e r verwiesen, die unter Hinweis auf die jeweils zu berücksichtigende Aetiologie einer so behandelten männlichen Infertilität und auf die möglichen Auswirkungen einzelner Dosierungsvorschläge zu unterschiedlichen Beurteilungen gelangen.

1951 wurden von N e l s o n und H e c k e l in der Behandlung der Oligospermie völlig neue Wege beschritten, die die Anschauungen über die Applikation von männlichen Keimdrüsenhormonen in eine völlig neue Richtung lenkten. Auf Grund der Arbeiten von Z a h l e r und L u d w i g wusste man, dass sehr hochdosierte Androsterongaben zu einer Azoospermie und sogar zu einer Tubulusdegeneration führen können, da der HVL bekanntlich bei einem Überangebot der Sexualhormone in seiner gonadotropen Wirkung gehemmt wird und als Folge der Gonadotropin-Hemmung eine degenerative Veränderung der Keimdrüsen eintreten kann. Das Neue an den Arbeiten von H e c k e l und Mitarbeitern ist die Herausstellung der so wichtigen Spätphase nach Beendigung einer hochdosierten Applikation von männlichen Keimdrüsenhormonen. In dieser Phase soll es häufig zu einer reaktiven Überfunktion des HVL kommen, die sich sehr eindrucksvoll in Form einer Keimdrüsenstimulation mit einem Anstieg der Spermienzahl über den Ausgangswert hinaus darstellt. Dieses Phänomen wird in der angelsächsischen Literatur als " R e b o u n d - P h e n o m e n o n " und in der deutschen Literatur als " P h ä n o m e n d e r R ü c k w i r k u n g " oder auch als " U m k e h r - P h ä n o m e n " bezeichnet. Für diesen therapeutischen Effekt macht H o h l -

w e g die nach einer längeren Hormon-Zufuhr erfolgende Desensibilisierung des Zwischenhirn-Hypophysen-Systems gegenüber der antigonadotropen Wirkung der Keimdrüsenhormone verantwortlich.

Bereits 1939 entdeckten H e c k e l , R o s s o und K e s t e l, dass man bei langer und intensiver Medikation mit Testosteron eine Reduzierung der Spermienzahl im Ejakulat hervorrufen kann, da diese Art der Applikation ein Verschwinden der Leydigschen Zellen und eine Atrophie der Tubuli hervorruft. 7 Monate nach Absetzen der Therapie tritt dann ein so weitgehender Rückgang der degenerativen Erscheinungen im histologischen Bild ein, dass auf eine Verbesserung der Spermiogenese gegenüber dem Ausgangsstadium geschlossen werden kann. Zu den gleichen Ergebnissen gelangten H e l l e r, N e l s o n, H e n d e r s o n, M a d d o c k , J u n g c k , P a u l s e n und M o r t i m o r e , die bei ihren Untersuchungen ein Überschreiten der Ausgangswerte jedoch nur in denjenigen Fällen feststellten, in denen vor der Testosteron- Applikation Morphologie und Funktion des Hodens nicht zufriedenstellend waren.

Diese Resultate veranlassten H e c k e l und Mitarbeiter bei Patienten mit Oligospermien hohe Dosen von Testosteron bis zu 1500 oder 2000 mg (150 mg je Woche) zu applizieren, wobei in jedem Falle eine verminderte Spermienzahl unter der Behandlung auftrat und nach 6 - 8 Monaten eine sehr eindrucksvolle Vermehrung der Spermien nachweisbar wurde.

H e c k e l und M c D o n a l d untersuchten 79 Patienten mit Oligospermie, bei denen im Gesamtejakulat bis höchstens 75 Millionen Spermien festgestellt wurden und verabreichten ihnen unter fortlaufenden Spermakontrollen dreimal wöchentlich 50 mg Testosteronpropionat bis zum Auftreten einer Azoospermie, die in allen Fällen nach einigen Monaten zu beobachten war. Durchschnittlich 46 Wochen (Min.:13, Max.:79 Wochen) nach Absetzen dieser Therapie trat bei 23 der 45 weiter beobachteten Männer ein Wiederanstieg der Spermienzahl auf. Von den übrigen 22 Männern erreichten 15 nur die Ausgangswerte. Von der ersten Gruppe waren 10 der 23 Patienten, die ein positives Umkehrphänomen aufwiesen, danach als zeugungsfähig anzusehen. In 5 Fällen kam es zur Geburt lebender Kinder, zweimal trat je eine Fehlgeburt auf und in 3 Fällen kam es zu einer Schwangerschaft, die zum Zeit-

punkt der Untersuchung noch nicht ausgetragen war.

Im Gegensatz zu diesen Veröffentlichungen berichtet B a u e r , dass bei sorgfältigen in London durchgeführten Nachprüfungen das "Rebound-Phenomenon" nicht reproduziert werden konnte.

Auf Grund der bisher vorliegenden Berichte scheint zumindest zum gegenwärtigen Zeitpunkt die therapeutische Verwendung des Umkehr-Phänomens nicht für den Allgemeingebrauch empfohlen werden zu können, zumal die unbedingt notwendigen, laufenden Kontrollen in den wenigsten Fällen durchführbar sein dürften. Ganz besonders fällt ausserdem die Tatsache ins Gewicht, dass bei einem Drittel der Patienten die Werte der vor der Behandlung im Ejakulat vorhandenen Spermienzahlen nicht wieder erreicht werden, was also beweist, dass immer nur ein Teil der auf diese Weise behandelten Patienten ein p o s i t i v e s Umkehr-Phänomen wird aufweisen können. Die für eine hier notwendige Auswahl der Patienten erforderlichen Kriterien stehen jedoch z.Zt. noch nicht zur Verfügung. Solange also damit gerechnet werden muss, dass bei einem nicht zu vermeidenden Prozentsatz möglicherweise irreparable Schäden auftreten und dass in den übrigen Fällen auch nur zu einem Teil mit einem Erfolg gerechnet werden kann, bleibt diese Therapie nur eine letzte Zuflucht.

Die Vielzahl der g o n a d o t r o p e n E x t r a k t e macht infolge ihrer unterschiedlichen Herkunft und verschiedenartigen Wirkungsweise eine Beurteilung des therapeutischen Wertes bei männlichen Fertilitätsstörungen überaus schwierig. Wie aus dem Schema von H e l l e r und N e l s o n hervorgeht, unterscheiden wir das den tubulären Apparat stimulierende und das zwischenzellenstimulierende Hormon. Für den klinischen Gebrauch stehen folgende gonadotrop wirksamen Extrakte zur Verfügung:

1. Der aus der Plazenta oder dem Urin schwangerer Frauen gewonnene Extrakt, das Chorion-Gonadotropin, welches offenbar nur die Leydigschen Zellen stimuliert und nicht das samenproduzierende Tubulusepithel.
2. Der Extrakt aus tierischen HVL, der sowohl auf die Zwischenzellen als auch auf die Tubuli wirkt.
3. Der Extrakt, der aus dem Serum von trächtigen Pferden gewonnen wird, das sogen. Pferde-Gonadotropin und
4. der Extrakt aus menschlichem Kastratenblut, die beide eine primäre Beeinflussung der Tubuli auszuüben scheinen.

5. Kombinationspräparate aus tierischen HVL-Extrakten und Chorion-gonadotropin.

Da bisher eine völlige Trennung des follikelstimulierenden und des zwischenzellenstimulierenden Hormons noch nicht gelungen ist, sind in allen Präparaten beide Wirkstoffe enthalten.

Die handelsüblichen Präparate werden z.T.nach den international anerkannten Ratteneinheiten standardisiert, doch weisen L a n e - R o b e r t s und Mitarbeiter auf die Schwierigkeiten für die Aufstellung allgemein gültiger Dosierungsvorschläge hin; denn bei gleichdosierten Hormongaben weist nicht nur die Reaktions-s t ä r k e individuell bedingte Variationen auf, sondern auch die Reaktions s o r t - insbesondere das Verhältnis von Spermiogenese und Hormonproduktion im Hoden - lässt grosse Unterschiede bei verschiedener Dosierung erkennen. So können z.B. zwei Patienten mit Oligospermie bei gleicher Dosierung eines gleichartigen gonadotropen Hormons vollkommen entgegengesetzt reagieren: Während bei dem einen die anfänglich niedrige Dosierung zunächst eine Zunahme des Spermavolumens hervorruft, und die nachfolgende höhere Dosierung eine vermehrte Spermiogenese, kann bei dem anderen Patienten zunächst die Besserung der Spermiogenese und dann die Volumenzunahme erfolgen.

Für die gonadotrope Therapie empfehlen L a n e -R o b e r t s und Mitarbeiter einen Beginn mit kleinen Dosierungen, die bei Ausbleiben eines Erfolges erhöht werden dürfen und sollen, obgleich fortgesetzte kleine Dosen in vielen Fällen ebenfalls zu Besserungen führen. Bei kombinierten Hormonpräparaten soll eine geringere Dosierung erforderlich sein, doch ist sowohl bei niedrigen wie bei höheren Dosen eine stete Spermakontrolle unumgänglich,um möglichst schon bei kleinsten Anfangsdosen das Einsetzen einer Reaktion des Patienten und so das bei höheren Gaben oft plötzliche Auftreten allgemeiner Störungen zu vermeiden, da diese unter Umständen zur völligen Aufgabe einer Behandlung zwingen können.

Nach Ansicht C h a r n y s sollen bei der therapeutischen Anwendung der gonadotropen Extrakte folgende Grundregeln beachtet werden:

1. Hormone sollten in grosser Menge und in häufigen Intervallen

verabreicht werden: 500 - 1000 Ratteneinheiten des Chorion-gonadotropins, 500 - 1000 Einheiten des Serumgonadotropins oder 2 - 4 ccm eines kombinierten Gonadotropinpräparates dreimal wöchentlich

2. Tritt keine Besserung innerhalb von 2 Monaten ein, dann sollte die Behandlung abgebrochen werden.
3. Wenn eine Besserung eintritt, sollte innerhalb von 4 Monaten ein optimaler Spermabefund erreicht werden, da sonst jede weitere Behandlung nutzlos ist.

Einen besonderen Wert misst C h a r n y der Applikation von equinem Gonadotropin bei, vorausgesetzt dass durch Hodenbiopsie, Gonadotropinbestimmung und exakte klinische und spermatologische Untersuchung eine sorgfältige Indikationsstellung getroffen wurde.

In Tierversuchen und beim Menschen konnte eine Stimulation der Spermiogenese durch gonadotrope Extrakte nachgewiesen werden, doch war sie in den untersuchten Fällen von dem jeweils verwendeten Präparat, ggf. von der getesteten Tierart und von den allgemeinen physiologischen Bedingungen (z.B. Lebensalter) abhängig.

Unter den klinischen Indikationen für die Anwendung gonadotroper Hormonpräparate nennen L a n e - R o b e r t s und Mitarbeiter das Vorhandensein nichtdescendierter Hoden. Dabei heben sie jedoch hervor, dass eine Verminderung oder Beseitigung der Fertilitätsstörung durch die von S c h a p i r o , von S p e n c e und S c o w e n und von B i s h o p und H a m p s o n empfohlenen Anwendung von Chorion gonadotropin nur dann möglich ist , wenn es gelingt einen Descensus herbei zu führen, wobei jedoch oft eine weitere Stimulierung der Hodenfunktion nötig und nicht immer erfolgreich ist (R u b i n s t e i n).

Die an zweiter Stelle genannte Azoospermie, kann nach L a n e - R o b e r t s mit Chorion-, mit Pferdeserum-Gonadotropin oder mit tierischem HVL-Extrakt erfolgversprechend behandelt werden, sofern nicht eine Verlegung des Vas deferens oder der Nebenhodenpassage vorliegt.

Bei der als dritte Indikation genannten mangelhaften Spermiogenese, die sich als Azoospermie, Teratozoospermie, Anisozoospermie oder Asthenozoospermie manifestiert, wird von L a n e - R o-

b e r t s und Mitarbeiter die Anwendung von Pferdeserum-Gonadotropin, und zwar in einer Dosierung von 400 - 1000 Einheiten 2 -3 mal wöchentlich bei häufiger Spermakontrolle empfohlen. Die Autoren weisen darauf hin,dass die therapeutische Anwendung dieses Gonadotropins nicht nur zu einer Intensitätssteigerung der Spermiogenese, sondern auch zu einer Verminderung der unreifen und pathologischen Formen im Spermabild führt.

Sowohl L a n e - R o b e r t s und Mitarbeiter als auch C h a r n y weisen auf die Möglichkeit irreparabler Schäden im Hoden bei Anwendung der gonadotropen Extrakte hin, und von den erstgenannten Autoren wird hervorgehoben, dass die HVL-Hormone zwar eindeutig gonadotrope Wirkungen zeigen, dass aber auch das Vorhandensein von nicht gonadotropen Faktoren berücksichtigt werden sollte, deren Wirkungen noch nicht in jeder Hinsicht geklärt sind.

So ist auch zu beachten, dass bei allen Hypophysen-Präparaten ein Eiweisskörper vorliegt, der nach M a d d o c k eine antigonadotrope Wirkung hervorrufen kann. Diese Anti-Hormone sollen im allgemeinen 45 - 60 Tage nach Beginn der Behandlung auftreten und 3 - 6 Monate nach Absetzen der Therapie wieder verschwinden. Die Antihormonwirkung beruht jedoch nicht auf einer Zerstörung der Hormone selbst, sondern lediglich auf einer Eliminierung der gonadotropen Wirkstoffe durch eine irreversible Bindung an die Moleküle des Antihormons. Daraus ergibt sich, dass jede Therapie mit gonadotropen Extrakten nur temporären Charakter haben sollte , dass ferner diese Präparate möglichst proteinfrei sein müssen (L a n e - R o b e r t s) oder dass abwechselnd Präparate von verschiedenen Tieren verwendet werden sollen.

Z o n d e k und S u l m a n n berichten ebenfalls über die Antigenwirkung der gonadotropen Hormone, doch wurden von ihnen keine nachteiligen Reaktionen wie Sensibilisierung und Anaphylaxie beobachtet.

Von zahlreichen Autoren (K e i n i n g , K a i s e r , H a g e d o r n und R o s e n t h a l) wird eine K o m b i n a t i o n von Keimdrüsen- und HVL-Hormon oder auch die alleinige oder kombinierte Hormonbehandlung zusammen mit anderen therapeutischen Massnahmen empfohlen (G l a s s und R u s s e l l , D a b -

n e y u. a.).
H a g e d o r n und R o s e n t h a l berichten an Hand von 7 Fällen über die kombinierte Behandlung mit Keimdrüsenhormonen (2 mal 25 mg Testoviron bis zu einer Gesamtdosis von 375 mg) und anschliessend mit 2 mal wöchentlich 1000 Einheiten HVL-Hormon (Anteron bis zu 10000 Einheiten). Nach ihren Angaben soll durch die Testosteron-Medikation vorwiegend ein Zurückgehen der pathologischen Formen und ein Ansteigen der Normalformen eintreten, während nach Anterongaben eine Vermehrung der Spermienzahl im Ejakulat beobachtet werden kann.

K a i s e r empfiehlt 2mal wöchentlich kombinierte Testoviron-Praephysoninjektionen in Verbindung mit einer täglichen peroralen Vitamin-E-Zufuhr (2mal täglich eine Tablette Ephinal zu 0,05 g), doch wird von K a i s e r der Implantationstherapie mit 100 mg Anertan der Vorzug gegeben, wobei 5 von insgesamt 10 Praephyson-Injektionen vor Beginn der Implantation gelegt wurden. Bei 24 so behandelten Patienten wurde stets eine verbesserte Ausreifung der physiologischen Jugendformen, sowie eine Motilitätssteigerung in 8 Fällen und eine deutliche Vermehrung der Spermienzahl beobachtet.

G l a s s und R u s s e l l berichten erstmalig über eine günstige Beeinflussung der Spermiogenese bei 12 von 17 Patienten durch eine intensive Lebertherapie, die zum Teil mit gleichzeitigen Injektionen von Testosteron (3mal wöchentlich 50 mg bis zu einer Gesamtdosis von 500 mg) durchgeführt wurde. In 5 Fällen wurde danach eine Schwangerschaft beobachtet, die bei 3 Patienten nach alleiniger Verabreichung der Lebertherapie eintrat. Hierbei ist hervorzuheben, dass bei den Patienten, die mit der oben beschriebenen Testosteron-Medikation behandelt wurden, k e i n e Unterdrückung der Spermiogenese zu beobachten war.

Über die Anwendung von Cortison berichtet D a b n e y : Bei hypophysektomierten Ratten verhinderte Cortison die Atrophie der Hoden, wenn es unmittelbar nach der Operation gegeben wurde, d.h. also bevor die Hoden Zeit hatten zu atrophieren. Cortison konnte die Spermiogenese für drei Wochen aufrecht erhalten, doch hebt der Autor hervor, dass Cortison keine spezifische Therapie für Oligospermie darstellt, wenn es auch einen gewissen stimulieren-

den Effekt auf das Hodengewebe auszuüben vermag.

C h a r n y sah bei Bestrahlungen der Hypophyse keinen günstigen Einfluss auf die Spermiogenese. Ob kleine Dosen von Röntgenstrahlen einen stimulierenden Effekt auf die Tubuli ausüben, ähnlich wie Bestrahlungen mit entsprechenden Dosen auf die Ovarien bei Frauen, konnte in Anbetracht der kleinen Zahlen nicht mit Sicherheit beantwortet werden. F a r r i s dagegen beobachtete nach Bestrahlungen der Hypophyse bei Oligospermie eine Besserung der Spermiogenese.

Das hypothetisch angenommene zweite männliche Sexualhormon, das die Spermiogenese angeblich anregende X-Hormon, ist noch nicht nachgewiesen. Die Vermutungen von H o w a r d s , S n i i r e n , S i m m o n s und A l b r i g h t , wonach Pregnenolon, das sich bei Ratten sehr günstig auf die Spermiogenese auswirkte, das gesuchte Hormon sein sollte, wurden noch nicht nachgeprüft. T s c h u m i behandelte einen Patienten mit Oligospermie, der nur 8 Millionen Spermatozoen im ccm seines Ejakulats aufwies. 4 Wochen nach Verabreichung von 1000 mg Pregnenolon wurden Spermienzahlen von 55 Millionen im ccm nachgewiesen, die jedoch wieder absanken und bei erneuter Verabreichung des gleichen Präparats das gleiche Resultat aufwiesen.

N o r d l ä n d e r steht der Hormontherapie auf Grund seiner Ergebnisse bei 2600 Patienten sehr skeptisch gegenüber, und W i l l i a m s hebt in seiner Monographie hervor, dass die hormonale Medikation zur Verbesserung der Spermaqualität keine nennenswerten Erfolge gebracht hätte.

B a u e r weist ebenfalls darauf hin, dass die Behandlung der männlichen Unfruchtbarkeit weniger Fortschritte gemacht hat als die Diagnostik. Eine Oligospermie kann sich zwar manchmal bei intramuskulären Injektionen von gonadotropem Pferdeserumextrakt bessern, sofern niedrige Gaben oft und monatelang bei entsprechender Indikation gegeben werden, doch wird durch B a u e r auch hervorgehoben, dass es kein reines follikelstimulierendes Hormonpräparat gibt, sondern eben nur Mischungen, die aus Eiweissprodukten bestehen und dadurch Antikörperreaktionen erzeugen können. Vielleicht ist die Bildung solcher Antikörper die Ur-

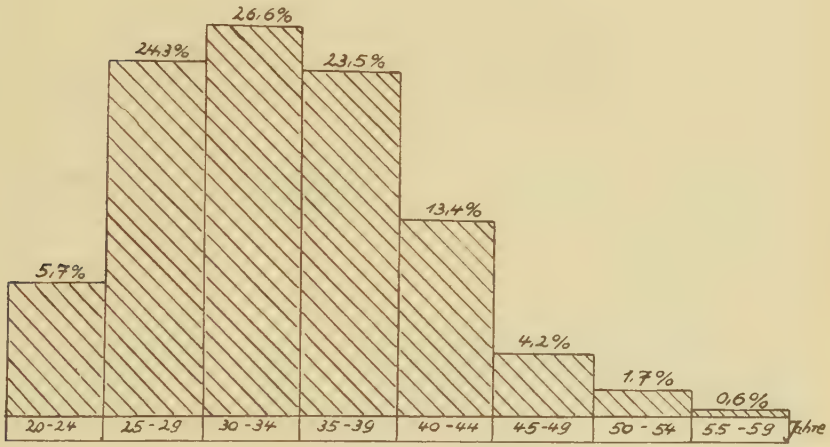
sache der vielen Versager und Enttäuschungen bei dieser Behandlung. Günstiger soll sich das Chorion-Gonadotropin aus dem Urin schwangerer Frauen verhalten, und bei der Behandlung der verringerten Widerstandsfähigkeit der Spermatozoen soll im Gegensatz zu den gonadotropen Hormonen die Verabreichung von Testosteronen in Form von wässerigen mikrokristallinen Suspensionen von Nutzen sein.

Zusammenfassend vertritt B a u e r die Ansicht, dass die Hormonbehandlung trotz aller theoretischen Überlegungen weniger wirksam ist als eine sorgfältige therapeutische Beachtung unspezifischer Faktoren, wie z.B. Infektionen, Stoffwechselstörungen oder beeinträchtigte Leberfunktionen, da diese die Ursache für die innersekretorischen Gleichgewichtsstörungen darstellen und im Falle ihrer Aufdeckung eine kausale Therapie ermöglichen.

D. Eigene Untersuchungen und Ergebnisse.

Die an der Universitäts-Hautklinik wegen Fertilitätsstörungen untersuchten 350 Patienten wiesen folgende in Figur 1 wiedergegebene Altersverteilung auf:

Figur 1



Erwartungsgemäss sind gerade die 25 - 39 jährigen Patienten in höheren Prozentzahlen an diesen Untersuchungen beteiligt, wobei die Gruppe der 30 - 34 jährigen die höchste Beteiligung aufweist. Es handelt sich dabei offensichtlich um jene Jahrgänge, die als sogenannte Kriegsgeneration einerseits nach langer Abwesenheit besonders an einem baldigen Familiennachwuchs interessiert sind und die andererseits infolge der durch den Krieg bedingten körperlichen Beanspruchung (z.B. Gefangenschaft, Zwangsarbeit u.a.) am ehesten dazu neigen, eine Fertilitätsstörung als Spätfolge anzunehmen und ärztlich behandeln zu lassen. Hier muss jedoch einschränkend berücksichtigt werden, dass die durch Gefangenschaft oder andere kriegsbedingte Ernährungsschwierigkeiten hervorgerufenen endokrinen Störungen in der Regel bei wiedereinsetzender normaler Ernährung schon nach sehr kurzer Zeit beseitigt sein dürften.

Von soziologischem Interesse ist die Verteilung der zur Untersuchung gekommenen Patienten auf die einzelnen Berufssparten, wobei besonders die zu diesen Untersuchungen veranlassende Ausprägung des Kinderwunsches unter den selbständigen Bauern und Facharbeitern ins Auge fällt:

Tabelle I

Facharbeiter	Hilfsarbeiter	Bauer	Landarbeiter	Gewerbetreibende
108	45	95	6	31
Angestellte	Beamte	Rentner	Freie Berufe	Ohne Beruf
38	18	3	2	4

Ob jedoch die in der vorausgehenden Tabelle I wiedergegebenen Zahlen einen Rückschluss auf beruflich bedingte Schädigungen zulassen, ist infolge der gesellschaftlichen Gliederung der eine Poliklinik aufsuchenden Patienten und durch die in diesem Falle wohl nicht genügende Zahl mit grösster Zurückhaltung zu beurteilen.

Von diesen 350 Patienten wurden in der üblichen Weise Spermatogramme hergestellt, um im Verein mit der klinischen Untersuchung zu klären, wie weit die von den Patienten angegebene Sterilität der Ehe durch eine Infertilität des Ehemannes bedingt und damit einer entsprechenden Therapie zugänglich war. Von den so erhaltenen Untersuchungsergebnissen ausgehend, konnten 172 Patienten aus der länger dauernden Beobachtung fortgelassen werden, da sie entweder ein normales Spermabild aufwiesen, infolge des körperlichen Befundes (traumatische Schädigungen u.a.) keine Besserung erhoffen liessen oder infolge Ortswechsels für die erforderlichen Nachkontrollen nicht erreichbar waren.

Die Grade der Infertilität unter den 178 Patienten teilen sich auf Grund der ermittelten Spermatogramme folgendermassen auf:

Tabelle II

Zahl der Fälle	Spermabefunde:		
	Azoospermien	Oligospermien	Normospermien
178	29 (16,3 %)	104 (58,4 %)	45 (25,3 %)

Die Motilität und Morphologie der Spermatozoen bei den in Tabelle II angeführten Patienten entsprachen in den jeweiligen Zahlengruppen bis auf wenige Ausnahmen den von T y l e r gefundenen Verhältnissen, wonach die Spermatozoenzahl sich umgekehrt proportional zu den morphologischen Veränderungen und zur Abnahme der Beweglichkeit verhält. Die wenigen Ausnahmen, bei denen bei niedriger Spermatozoenzahl und ausgezeichneter Motilität eine Schwangerschaft erzielt wurde, sollen im Rahmen dieser Arbeit nicht besprochen werden, doch muss auf Grund unserer Erfahrungen nachdrücklich darauf hingewiesen werden, dass gerade bei erniedrigten Spermatozoenwerten dem Grade der Motilität und ganz besonders der Qualität der Motilität eine überragende Bedeutung zukommt.

Die Behandlung mit Hormonpräparaten stiess bei hier untersuchten Patienten auf zahlreiche Schwierigkeiten, da ein Teil der Patienten nicht im Stande war, die hohen Kosten einer solchen Terapie zu tragen, zumal in der Regel von den Krankenkassen die Kostenübernahme für diese Behandlung abgelehnt wurde. Ferner waren einige Patienten nicht gewillt, sich der langwierigen Medikation und den erforderlichen stetigen Nachkontrollen zu unterziehen.

Wenn auch dadurch der Kreis der zu beobachtenden Patienten eingeschränkt werden musste, so ergab sich daraus der glückliche Umstand, dass den behandelten Patienten eine entsprechende Gruppe nicht behandelter als Vergleich gegenüber stand, wie es von M a r t i n i für alle therapeutischen Untersuchungsreihen gefordert wird.

Aus den in der folgenden tabellarischen Gegenüberstellung wiedergegebenen Zahlen geht hervor, wie weit die Anwendung von Hypophy-

senvorderlappenhormon im Vergleich zu anderen therapeutischen Massnahmen (Kurzwellen-Durchflutung der Hypophyse, Sexualhormongaben, chirurgische Therapie) und im Vergleich zu den nicht behandelten Fertilitätsstörungen zu einer erfolgreichen Beeinflussung männlicher Infertilität und Beseitigung einer dadurch bedingten Kinderlosigkeit führte.

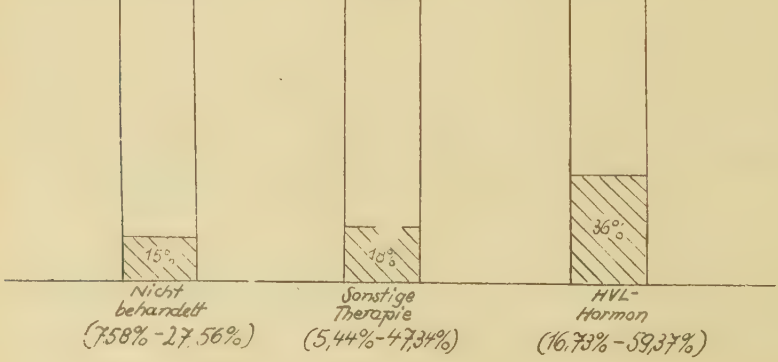
Tabelle III

Gesamtzahl der beobachteten Patienten	Davon: Nicht behandelt	Behandelt mit HVL-Hormon	Sonstige Therapie
178	114	37	27
Anzahl der Schwangerschaften:	18	13	5

Stellt man die Ergebnisse der hier angewandten therapeutischen Massnahmen, wobei bewusst auf eine kombinierte Medikation verzichtet wurde, in Prozentzahlen graphisch dar, so tritt deutlich das günstige Zahlenverhaltnis der bei den mit HVL-Hormon behandelten Patienten aufgetretenen Schwangerschaften hervor. Bei Errechnung des Mutungsbereichs zeigt sich jedoch, dass die von uns gefundenen Prozentzahlen bei dem kleinen zur Verfügung stehenden Krankengut nicht signifikant sind. (k = 3)

Figur 2

(Die Werte fur den Mutungsbereich unter der graphischen Darstellung!)



Die Dosierung des HVL-Hormons erfolgte bei 14 Patientinnen drei Wochen lang täglich mit einer Präphyson-Ampulle, bei den anderen Patienten wurde fünf bis sieben Wochen lang zweimal wöchentlich eine Antevon- oder Prelon-Ampulle verabreicht. Hierbei fiel wiederholt auf, das nach einem anfänglichen Anstieg der Spermatozoen etwa nach einem Abstand von 5 - 7 Wochen ein deutlicher Abfall der Spermatozoenzahl nachweisbar war. Aus der geringen Zahl der behandelten Patienten lässt sich jedoch kein Schluss ziehen.

Der hier beobachtete Abfall dürfte in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von J u n g c k und M a d d o c k mit dem Auftreten der Antikörperbildung gegen das antigonadotrope Hormon bedingt sein. HVL-Präparate sollten daher nicht länger als 5 Wochen verabreicht werden und ggf. erst nach 5 Monaten erneut gegeben werden, da nach den Untersuchungen der obengenannten Autoren so viele Monate bis zur Eliminierung der Antikörper benötigt werden. Eine weitere Möglichkeit zur Umgehung dieser Antikörper lässt sich ggf. durch die Anwendung eines gonadotropen Hormons eines anderen Tieres erzielen.

Die anderen obengenannten Therapien, wie wiederholte Kurzwellendurchflutungen der Hypophyse oder kleine Gaben von Sexualhormonen, führten in vier Fällen zu einer Schwangerschaft, wobei beide Methoden in je zwei Fällen angewendet wurden. Hervorgehoben werden soll der Fall einer Patientin, der im Jahre 1954 wegen einer Schizophrenie sterilisiert wurde und der nun nach einer Refertilisierungsoperation in der Chirurgischen Universitäts-Klinik Würzburg ein normales Spermatogramm (62,0 Mill. i. ccm, 80 % Beweglichkeit, 16 % pathol. Formen) aufwies. Ein Jahr nach dieser Refertilisierung kam es zum Partus eines gesunden Kindes.

Die nachfolgenden Tabellen geben einen Überblick über die Namen, die Hersteller und die Dosierung der für Fertilitätsstörungen in Frage kommenden Präparate:

E. Diskussion der Ergebnisse.

Überblickt man die Publikationen, die sich mit der Therapie von Fertilitätsstörungen befassen, so fällt auf, dass sich im Gegensatz zu Veröffentlichungen über andere Krankheiten eigentlich nur wenig Arbeiten mit dieser Problematik befassen. Diese Tatsache dürfte durch folgende Faktoren bedingt sein:

1. Die Komplexität der aetiologischen Momente stellt stets nur eine kleine Zahl von Patienten mit der jeweiligen gleichen Ursache zur Verfügung.
2. Die Schwierigkeit einer exakten Diagnose, die nur durch langdauernde, sehr diffizile und nur an wenigen Instituten durchführbare Untersuchungen (Hormonbestimmung, Hodenbiopsien u.s.w.) gestellt werden kann, ermöglicht nicht immer vergleichende Untersuchungen.
3. Die Verschiedenartigkeit der angewandten Präparate und deren Dosierung lässt keine befriedigende Vergleichsmöglichkeit zu.
4. Durch die in der Regel empfohlene Kombination von mehreren Präparaten lässt sich ein exakter Überblick nicht gewinnen.
5. Die Möglichkeit bzw. Gefahr einer Dauerschädigung durch gewisse Hormontherapien schränkt die Durchführung von Untersuchungsreihen ein.
6. Eine Übertragung der aus Tierversuchen erzielten Ergebnisse auf den Menschen ist nicht immer möglich.
7. Die meisten Autoren sind nicht bereit, negative Resultate zu veröffentlichen, obwohl gerade auf diesem Gebiete dadurch wesentliche Erkenntnisse gewonnen werden könnten.
8. Die von den meisten Autoren propagierte Ansicht, dass sich die Geduld der Patienten und des Arztes als wirksamster Faktor in der Therapie erwiesen hat.

Bei Betrachtung unserer offenbar durch die Medikation von Hypophysenpräparaten so günstigen Behandlungserfolge muss in Erwägung gezogen werden, dass die Oligospermien unserer Patienten nicht unterteilt wurden in konstante und temporäre Oligospermien, da vor Durchführung der Behandlung den Patienten nicht monatelang Kontrolluntersuchungen zugemutet werden konnten. Z o n d e k, B r o m b e r g und P o l i s h u k haben darauf hingewiesen, dass es sich bei den meisten mitgeteilten erfolgreichen Behandlungen um temporäre Oligospermien handelt und konstante Oligospermien in der Regel unbeeinflusst bleiben.

Auch soll ohne Überwertung die Bedeutung psychischer Faktoren nicht nur bei der von uns angewandten, sondern bei allen Therapien hervorgehoben werden, da wir auf Grund umfangreicher Statistiken wissen, dass jahrelang sterile Ehen nach Adoption von Kindern in 8 % auch später noch ohne Behandlung Kinder bekommen. In diesem Zusammenhang soll auch der so wichtige juristische Begriff "Pater semper incertus est" erwähnt werden, um ggf. einer möglichen Kritik entgegentreten zu können.

Die von uns bei 14 Patienten durchgeführte Dosierung mit täglich 1 Ampulle Praephyson dürfte sicher etwas zu hoch angesetzt sein, da gerade bei so hoher Dosierung in gesteigertem Masse Antikörper gegen das in den Hypophysenpräparaten enthaltene tierische Eiweiss gebildet werden, wodurch die gonadotrope Wirkung aufgehoben wird. Auch wir konnten ähnlich wie M a d d o c k und J u n g c k bei 5 Patienten diese Wirkung der Antikörper mit schnellem Abfall der Spermienzahl nach vorherigem Anstieg beobachten. Aus diesem Grund sollte eine Medikation mit Hypophysenextrakten nur 6 - 8 Wochen dauern und dann eine 6 Monate lange Pause gemacht werden, da diese Zeit auf Grund exakter Untersuchungen bei Menschen benötigt wird, um die Antikörper zu eliminieren. Bewusst haben wir als Erfolge bei Oligospermatikern nur Geburten gebucht, da ja ein geringes Ansteigen der Zahlen der Spermatozoen sowie ihrer Motilität nur wenig besagt und alle in der Literatur mitgeteilten sogenannten "Besserungen" des Spermabefundes kritisch betrachtet werden sollten.

Streng genommen sollten vor, während und nach jeder Hormonbehandlung Hormonbestimmungen des Gonadotropins und der 17-Ketosteroide, sowie die notwendigen Hodenbiopsien durchgeführt werden, doch dürften diese Prozeduren den meisten Patienten nicht zumutbar sein. Gerade bei der Hypophysenvorderlappen-Hormon-Medikation sollten zwei Anfertigungen eines Spermatogramms in Abständen von 4 Wochen und ggf. vor Durchführung einer 2. Kur mit dem gleichen Präparat nach 6 Monaten ausreichend sein. Inwieweit nun die Verabreichung von Kombinationen von Hypophysenvorderlappen-Extrakten, kleinen Dosen von männlichen Keimdrüsenhormonen und Vitamin E - wie es in nachfolgender Tabelle von K e i n i n g empfohlen wird - zu besseren Ergebnissen führt, kann auf Grund der wenigen Publikationen nicht mit Sicherheit entschieden werden.

Tabelle IV

	1.Woche	2.Woche	3.Woche	4.Woche	5.Woche
Ephynal	2 x tgl.1 Tabl.	idem	idem	idem	idem
Praephyson	2 x wchtl. 1 Amp. i.m.	idem	idem	idem	idem
Anertan-Kristall-Suspension			nach d.5.Praephyson-Inj. 1.Amp.Anertan Kristall-Susp.		nach d.9. Praeph.Inj. 1 Amp.Anertan-Krist. Susp.

Überblick über die für die Therapie der männlichen Fertilitätsstörungen in Frage kommenden Präparate:

Hypophysenpräparate.

Name:	Hersteller:	Dosierung:
Anteron (Serumgonadotropin)	Schering,Berlin	2-3 mal wchtl.1000-5000 E
Praephyson	Promonta, Hamburg	a 25 ME
Predalon	Orgapharm,München	2 mal wchtl. 500 E
Predalon S	"	mehrmals wchtl.500-5000 I.E.
Primogonyl (Choriongonadotropin)	Schering, Berlin	1-3 Inj. zu 300 E ,bezw. 1000 E.
Preloban	Farbwerke, Höchst	Trockenamp. zu 25 Rf.E. + Lösungsmittel, Dragees zu 5 Rf.E., 3 mal 1 Dragees tgl.

Schilddrüsenextrakte.

Thyreohorm	Hormonchemie, München	
Thyreoid-Dispert	Kalichemie,Hannover	
Thyreoidea"Henning"	Henning, Berlin	
Thyreoidin"Hosco"	Schober & Co, Hamburg	
Thyreoidin"Merck"	Merck,Darmstadt	Abhängig von den Grund-
Thyreoidin-Vinces	Wolff chem. Fabrik, Bielefeld	umsatzwerten.
Thyreoprotin-Asta	Asta-Werke	
Thyreostimulin	Orgapharma, München	
Thyreototal	Labopharma, Berlin	
Thyroxin"Henning"	Henning, Berlin	
Thyroxin"Merck"	Merck, Darmstadt	

Keimdrüsenextrakte.

Androstina	Ciba, Wehr/Baden	3 mal 1-3 Tabl. oder 1 Amp. tgl.
Androteston	Orgapharm, München	
Androsteron M	"	2-4 Amp. wchtl. i.m. oder 10-25 mg tgl. perlingual
Androteston Tabl.	"	5-25 mg tgl.

Name:	Hersteller:	Dosierung:
Anertan	Boehringer, Ingelheim	Amp. zu 10 u. 25 mg in 1 ccm öliger Lösung, 1 Amp. 30 mg Kristallsusp., Amp.20 mg je Implantat, Buceletten zu 2 u. 5 mg, Tabl. zur perlingualen Appl. 5 mg.
Erugon"Höchst"	Farbwerke, Höchst	3 mal 1-3 Dragees tgl.
Orchibion"Klinge"	Klinge, München	5-10 gtt. perling.
Perandren	Ciba, Wehr/Baden	
Testes sicc."Hosco"	Schober & Co, Hamburg	3 mal 1-2 Tabl. tgl.
Testes Tabl. "Dr. v. Stockhausen"	Stockhausen, München	2 mal 2-4 Tabl. tgl.
Testifortan	Promonta, Hamburg	tgl. oder jeden 2. Tag 1 Amp. subcutan gleichz. 3 mal 2 Dragees tgl.
Testoviron (Testosteronpropionat)	Schering, Berlin	Amp. zu 10 u. 25 mg
Testoviron T	"	3 mal 10-25 gtt. tgl. transcutan
Testoviron Tabl.	"	Tabl. zu 2 u. 5 mg
	Vitamin A.	
Arovit	Hoffmann-La Roche	1-2 Dragees tgl. 1-2 Amp. wchtl.
A-Vicotrat"Heyl"	Heyl & Co, Berlin	
Vogan Neu	Bayer-Leverkusen	1 Kapsel tgl.
	Vitamin B- Komplex.	
Alymphon	Iso-Werk, Regensburg	3-5 mal tgl. 1/2-1 Teel.
BVK "Roche"	Hoffmann-La Roche	2-3 Dragees tgl.
Vitamin B-Komplex "Organon"	Orgapharm, München	3 mal 1-3 Dragees tgl.
	Vitamin E.	
E-Grandelat	Keimdiät, Augsburg	3-4 mal tgl. 2 Teel.
Ephynal	Hoffmann-La Roche	1 Tabl. 50 mg tgl.
E-Viterbin	Knoll, Ludwigshafen	tgl. oder wchtl. 1 Kapsel oder 1 Ampulle
Evion	Merck, Darmstadt	1-3 Dragees tgl..

F. Zusammenfassung.

In der Einleitung wird auf die Wichtigkeit der Fertilitätsstörungen beim Manne hingewiesen. Nach den Untersuchungsergebnissen der statistischen Jahrbücher sind 10 - 15 % der Ehen kinderlos, und nach Ansicht der meisten Autoren soll der Anteil des Mannes an den sterilen Ehen 30 - 50 % betragen.

In Einzelabschnitten werden unter der nichtmedikamentösen Behandlung die Möglichkeiten der allgemeinen Therapie konstitutioneller Mangelerscheinungen besprochen. Da nach O b e r n d o r f e r die Testes als die empfindlichsten Organe anzusehen sind, ist in vielen Fällen durch eine völlige Änderung der Lebens- und Ernährungsweise eine Besserung der Spermiogenese zu erzielen.

Ferner werden der Wert und die Grenzen der chirurgischen Behandlung erläutert und hierbei auf die Bedeutung der Hodenbiopsie vor einem operativen Eingriff hingewiesen. Nur End-zu-End-Anastomosen im Ductus deferens und vom Ductus deferens zum Nebenhodenschwanz sind offenbar erfolgversprechend.

In einem weiteren Abschnitt wird die Bedeutung der künstlichen homologen Besamung aufgezeigt, die im Gegensatz zu den Erfolgsziffern der heterologen Insemination (60 - 80 %) bei der homologen in der Regel nur in 20 % der Fälle erfolgreich ist.

Die Besprechung der medikamentösen Behandlung wird in die Vitamintherapie und die endokrine Therapie eingeteilt. Bei der Therapie der Fertilitätsstörungen spielen von den Vitaminen die Vitamine A, B und E eine unterschiedlich beurteilte Rolle.

Bei der endokrinen Therapie werden eingehend die Indikation und die Ergebnisse der Therapie mit Schilddrüsenextrakten, Hypophysenvorderlappen-Extrakten, sowie von Keimdrüsenhormonen besprochen. Insbesondere wird zu den Ergebnissen neuerer Verfahren durch Medikation hochdosierter Keimdrüsenpräparate zur Erzielung des "Umkehrphänomens" kritisch Stellung genommen.

Katamnestische Untersuchungen an eigenem Patientengut werden ausgewertet und dabei besonders die Ergebnisse der Behandlung mit Hypophysenvorderlappen-Präparaten dargelegt, deren Anwendung auf Grund der erzielten Schwangerschaften offenbar doch in bestimmten Fällen eine zu empfehlende Therapie darstellt.

Zum Schlusse danke ich Herrn Professor Dr. Hans S c h u e r m a n n
ergebenst für die freundliche Überlassung des Themas.
Ebenso danke ich Herrn Dr. Doepfmer und Herrn Dr. Gregorczyk
für die wertvollen Hinweise bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Literaturverzeichnis.

Bauer A.W.: Wien. Med. Wschr. 1952,877

Belonoschkin B.: Die Zeugung beim Menschen im Lichte der Spermatozoenlehre, Stockholm, Sjöbergs Förlag, 1949.

Belonoschkin B.: Fert. and Steril. 5, 182, 1954

Bernart W.F.: N. Y. St. Med., 101, 1145, 1915.
ibidem, 102, 848, 1916.

Bishop P.M.F., Hampson A.C.:
Lancet 1937, 139.

Biskind M.S., Falk H.C.:
Clin. Endocrin. 3, 148, 1943.

Boyd, Reynold : Lancet 2, 833, 1938.

Brewer J.I., Jones H.O., Skiles J.H.:
J. Amer. Med. Ass., 118, 278, 1940.

Bustamante M., Spatz H., Weisschedel E.:
D.M.W. 1942, 289.

Cary W.H.: New York State J. Med., 30, 131, 1930.

Charny Ch. W.: Fert. and Steril., 1, 150, 1950.

Charny Ch. W.: Am. J. Med. Scienc., 207, 519, 1944.

Clayton: Zitiert bei Hotchkiss.

Cormann: Zitiert bei Hotchkiss.

Dabney: Fert. and Steril., 1, 465, 1950.

Davidson H.A.: Fert. and Steril., 169, 126, 1952.

Engelmann F.: Section"Sterilität" in Handbuch der Gynäkologie. 1927. (Veit J., Stoeckel W.) München 3,I.

Evans H.M., Simpson M.E.:
Am. J. Physiol., 89, 371, 1929.

Farris E.J.: Human fertility and problems of the male.
The Author's Press. Inc. New York 1950.

Farris E.J.: Br. Med. J., 11, 1475, 1951.

Girond A., Leblond.: C. r. Soc. Bibl. Paris, 115, 841, 1940.

Glass J., RussellM.: Fert. and Steril., 3, 167, 1952.

Greene H.R., Burril M.W.:
Klin. Wschr. 1932, 321.

Guttmacher A.F.: J. Contracept, 3, 73, 1938.
J. Amer. Med. Ass., 120, 330, 1942.
Fert. and Steril., 3, 281, 1952.

Hagedorn H., Rosenthal R.:
Die Med. Welt, 1951, 1140.

Hagner F.: Amer. Med. Ass., 107, 1851, 1936.

Hanson F.M., Rock S.: Fert. and Steril., 2, 162, 1951.

Heckel N.J., McDonald J.H.:
Fert. and Steril., 3, 49, 1952.
Heckel N.J., Rosso W.A., Kestel L.:
J. Clin. Endocrin.,11, 235, 1951.
Heinsen H.A.: Dtsch. Med. Wschr., 1949, 149.
Heller C.G., Nelson W.O., Hill J.B., Henderson E., Maddock W.O., Jungck E.C., Paulsen C.A., Mortimore G.E.:
Fert. and Steril., 1, 415, 1950.
Hertz R.: Vitamins and hormons, 4, 135, 1946.
Hohlweg W.: Das dtsche. Gesundheitswesen , 1952.
Hohlweg W.: Die Pharmazie, 5, 280, 1952.
Hohlweg W.: Neuro-hormonale Zusammenhänge zwischen Sexualzentrum und Hypophysenvorderlappen. 1953. z.Zt.im Druck.
Hohlweg W.: Die Desensibilisierung des Hypophysenzwischenhirnsystems (HZS). Vortrag 1953. Z.Zt. im Druck.
Hohlweg W.: Klin. Wschr., 1951, 193.
Hohlweg W., Zahler H.:
Zeitschr. f. d. ges. Inn. Medizin , 1946, 42.
Horne H.W., Maddock L.:
Fert. and Steril., 3, 245, 1952.
Hotchkiss R.S.: Fert. and Steril., 2, 152, 1951.
Hotchkiss R.S.: Fertility in men. J.B. Lippincott Company 1944.
Howard P.R., Sniffen R.C., Simmons F.A., Albright F.:
J. Clin. Endocrin., 10, 121, 1950.
Howard P.R, Simmons F.A., Sniffen R.C.:
Fert. and Steril., 2, 95, 1951.
Jores A.: Dtsch. Med. Journ., 294, 1953.
Joel C.H.: Studien am menschlichen Sperma, Schwabe Basel 1942.
Jungck E.C., Maddock W.O., Heller C.G., Nelson W.O.:
J. Clin. Endocrin., 9, 355, 1949.
Junkmann K.: Archiv f. exper. Path.u.Pharm., 215, 85, 1952.
Kaiser B.: Neue Med. Welt, 1950, 1, No.46.
Kleegmann S.J.: Fert. and Steril., 5, 7, 1953.
Keining: Med. Klinik, 1952, 569.
Lane-Roberts C.,Sharman A., Walker K., Wiesner B.P., Barton M.:
Sterility and impaired fertility.
P.B. Hoebner, New York and London, 1948.
Lardy u. Philipps: Amer. Ber. f. d. ges. Physiol., 128, 415, 1941.
Lespinasse V.D.: Jour. Amer. Med. Ass., 70, 448, 1918.

Ludwig D.J.: Endocrin., 46, 453, 1950.
Mac Collum D.W.: Arch. Surg., 31, 290, 1935.
Martini P.: Methodenlehre der Therapeut.-Clin. Forschung Berlin u. Göttingen, Springer 1947.
Mason L.W.: Amer. J. Obstet. Gynäc., 36, 559, 1938.
Mc Cullagh E.P., Ryan E.J.: Jour. Clin. Endocrin., 1, 728, 1941.
Mc Leod J., Hotchkiss R.S.: Endocrin., 28, 780, 1941.
Meaker S.R., Vose: Journ. Amer. Med. Assoc., 115, 1426, 1940.
Miescher K., Gasche P.: Schweiz. Med. Wschr., 1942, 279.
Moench C.R.: in Seitz-Amreich Handbuch Bd. V. 1.
Moore C.R.: Fert. and Steril., 3, 453, 1952.
Muller H.J.: Out of the night, New York, 1936.
Nesper u. Evzen: Amer. Ber. f.d.ges. Physiol., 128, 415, 1941.
Nikolowski W.: Therapie der Gegenwart, 10, 329, 1950.
Nikolowski W.: Med. Welt, 1953, 531.
Nordländer E.: Vortrag, Sonderdruck.
Oberndorfer B.: Handbuch der spez. pathol. Anatomie u. Histologie, in Henke-Lubarsch, 6/III, Berlin 1931.
O'Conor V.J.: Fert. and Steril., 4, 439, 1953.
Payne S., Skeels R.F.: Fert. and Steril., 5, 32, 1953.
Rubenstein B.B.: Endocrin., 27, 843, 1940.
Fert. and Steril., 2,15, 1951.
Schapiro B.: Dtsch. Med. Wschr., 1930, 1605.
Schmidt L.E.: Surg. Gynec. Obstet., 24, 594, 1917.
Schuermann H.: Klin. Wschr., 29, 201, 1951. Med. Klin. 1948, 712.
Schultze K.W.: Zeitschr. f. ärztliche Fortbildung, 46, 31, 1952.
Scopinaro: Ital. Ber. f.d. ges. Physiol., 124, 630, 1942.
Segny T., Vimeux T.: Gynec et Obstetr., 27, 346, 1933.
Seitz W.: Klin. Wschr., 1949, 601.
Shields F.E.: Fert. and Steril., 1, 271, 1950.
Siebecke.: Zentralbl. Gynäkol., 73, 1951.
Simmons F.A.: Progress in Gynecol., 2, 324, 1950.
Simmons F.A.: Fert. and Steril., 1, 193, 1950.
Spence A.W., Scowen E.F.: Lancet, 1, 663, 1937.
Staehler W.: Zschr. f. Urol. 1950, 300.

Stiasny H.: Unfruchtbarkeit beim Manne, F.Enke, Stuttgart 1944
Stiasny H.: Münch. Med. Wschr., 1944, 207.
Swyer G.J.M.: Br. Med. Journ., 1953, 1080.
Tschumi R.: Gynec. 135, 87, 1953.
Tyler E.T.: J. Amer. Med. Ass. 146, 307, 1951.
Urol. and Cutan. Rev. 55, 344, 1951.
Annals of West. Med. and Surg., 5, 491, 1951.
Tyler E.T., Payne S.: J.Amer.Med.Ass. 134, 770, 1947.
Tyler E.T.: Fert. and Steril., 4, 218, 1953.
Westerschulte: Diss. Göttingen, 1948.
Whitelaw M.J.: Fert. and Steril., 1, 33, 1950.
Williams E.: Diagnostic survey of the infertile couple. Springfield 1953.
Zahler H.: Virchow's Archiv, 314, 23, 1947.
" 314, 45, 1947.
" 317, 547, 1950.
" 317, 588, 1950.
Zondek B., Bromberg M., Polishuk: Amer. J. Clin. Pathol., 18, 879, 1948.
Zondek B., Sulman: The antigonadotropic factor, Baltimore, 1942.

Lebenslauf.

Am 22. Oktober 1908 wurde ich als Sohn des Postassistenten Josef Hupp und dessen Ehefrau Babette, geb. Sell, in Uffenheim geboren. 1915 starb mein Vater. Nach fünfjähriger Volksschulzeit in Hammelburg und Trossenfurt besuchte ich ab 1920 das Neue Gymnasium in Würzburg. Von dort trat ich 1923 an das Gymnasium in Münnerstadt über, wo ich im Februar 1929 die Reifeprüfung ablegte.

Von 1929 - 1932 studierte ich an der Universität in Würzburg Zahnheilkunde und erhielt am 4. Februar 1933 meine Approbation als Zahnarzt. Nach halbjähriger Assistentenzeit in Hammelburg, liess ich mich im September 1933 als Zahnarzt in Burgsinn nieder.

Im Juli 1936 heiratete ich. Aus der Ehe gingen zwei Kinder hervor.

Im Jahre 1940 wurde ich zum Wehrdienst eingezogen. 1945 kam ich als Oberarzt (Z) in russische Kriegsgefangenschaft. Seit meiner Entlassung aus der Gefangenschaft im Mai 1948 bin ich wieder in meiner Praxis in Burgsinn tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst und ausser der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, dass ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Georg Hupp.

RUDOLF BAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG SCHIFFSTEINSTR. 5